

**POLYSULFONE HOLLOW FIBER TYPE BLOOD PURIFYING MEMBRANE AND ITS PRODUCTION**

**Patent number:** JP11309355  
**Publication date:** 1999-11-09  
**Inventor:** FUKUYA MASAYA; KUROKI TOSHIAKI  
**Applicant:** ASAHI MEDICAL CO  
**Classification:**  
**- international:** B01D71/68; A61M1/16; B01D69/08  
**- european:**  
**Application number:** JP19980132599 19980428  
**Priority number(s):** JP19980132599 19980428

**Report a data error here**

**Abstract of JP11309355**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To prepare a polysulfone blood purifying membrane improved in biocompatibility, extremely reduced in the elution of polyvinyl pyrrolidone on the inner surface side of hollow fiber and improve in separation characteristics. **SOLUTION:** In a polysulfone hollow fiber type blood purifying membrane, a selective separation layer having separation function substantially is present on the inner surface side of each hollow fiber membrane and contains 1-10 wt.% of polyvinyl pyrrolidone wherein 5-50% thereof is soluble in water and the concn. thereof of an inner surface is 30-45%. This polysulfone hollow fiber type blood purifying membrane is a hollow fiber membrane improved in blood compatibility, extremely reduced in the elution of polyvinyl pyrrolidone to a blood side and excellent in mol.wt. fractionality. By this constitution, an artificial kidney extremely significant in future dialytic treatment can be provided.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-309355

(43)公開日 平成11年(1999)11月9日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
B 0 1 D 71/68		B 0 1 D 71/68
A 6 1 M 1/16	5 1 3	A 6 1 M 1/16
B 0 1 D 69/08		B 0 1 D 69/08

審査請求 未請求 請求項の数12 F D (全 13 頁)

(21)出願番号	特願平10-132599	(71)出願人	000116806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区神田美土代町9番地1
(22)出願日	平成10年(1998)4月28日	(72)発明者	福家 正哉 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭メ ディカル株式会社内
		(72)発明者	黒木 敏明 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭メ ディカル株式会社内
		(74)代理人	弁理士 清水 猛 (外3名)

(54)【発明の名称】 ポリスルホン系中空糸型血液浄化膜とその製造方法

(57)【要約】

【課題】 生体適合性を改良し、中空糸内表面側にポリビニルピロリドンの溶出が極めて少なく、さらに、分離特性を改良したポリスルホン系血液浄化膜を提供する。

【解決手段】 実質的に分離機能を有する選択分離層が中空糸膜内表面側に存在し、かつ、ポリビニルピロリドンが1ないし10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5ないし50%が水に可溶性であり、かつ、内表面のポリビニルピロリドンの濃度が30%から45%の範囲にあるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【効果】 本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜は、血液適合性を改良し、血液側へのポリビニルピロリドンの溶出量が極めて少なく、さらに、分子量分面性の優れた中空糸膜である。この発明により、これからの透析治療において非常に有意義な人工腎臓を提供することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 実質的に分離機能を有する選択分離層が中空糸膜内表面側に存在し、かつ、ポリビニルピロリドンを含むポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、ポリビニルピロリドンが1～10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5～50%が水に可溶性であり、かつ、中空糸膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30%から45%の範囲にあることを特徴とするポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【請求項2】 中空糸内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が33%から40%である請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【請求項3】 中空糸膜内側を40%アルコール水溶液で循環抽出した時のポリビニルピロリドンの溶出量が膜面積1m<sup>2</sup>当たり0.5mg以下であることを特徴とする請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【請求項4】 中空糸膜内表面に0.8μm以上の引き裂かれた間隙を有しないことを特徴とする請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【請求項5】 選択分離層の厚さが2～15μmであることを特徴とする請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【請求項6】 ポリスルホン系ポリマーを15～20重量%含有し、かつ、ポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25～0.5であるポリマー溶液を用いて中空糸膜を紡糸した後、物理化学的な方法により該中空糸膜中のポリビニルピロリドンの一部を不溶化させることを特徴とするポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項7】 紡糸後の中空糸膜を飽和含水率以上の湿潤状態とした後、放射線を照射してポリビニルピロリドンの一部を不溶化させることを特徴とする請求項6記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項8】 紡糸後の中空糸膜を、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶剤であってポリビニルピロリドンを溶解する溶剤又はアルコール系溶剤でポリビニルピロリドンを抽出して洗浄することを特徴とする請求項6記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項9】 ポリスルホン系ポリマーの良溶媒がジメチルアセトアミドまたは／およびジメチルスルホキシドであり、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒が水であることを特徴とする請求項8記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項10】 紡糸後の中空糸膜を130～160℃のアルコール系溶剤で抽出洗浄することを特徴とする請求項6記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項11】 アルコール系溶剤がグリセリンであることを特徴とする請求項10記載のポリスルホン系中空

糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項12】 ポリスルホン系ポリマーおよびポリビニルピロリドンを、これらの共通溶剤に溶解した粘度が1500～6000mPa・秒の紡糸原液を、ドラフト率1.1～1.9、吐出線速度90m/min以下で紡糸することを特徴とする請求項6記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ポリスルホン系中空糸型血液浄化膜およびその製造方法に関するものである。詳しくは、血液適合性と分離特性が改良されたポリスルホン系血液浄化膜およびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、選択透過性分離膜を用いた分離技術である限外濾過法、逆浸透法、気体分離法等が各種の分野において実用化されており、その多様な用途に各々適する素材から作られた分離膜が市販されている。選択透過性分離膜の素材としては、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリアミド系、ポリアクリロニトリル系、ポリビニルアルコール系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ポリオレフィン系などのポリマーが使用されている。中でもポリスルホン系ポリマーは、耐熱性、耐酸性、耐アルカリ性、耐酸化性などの物理化学的性質が優れていることから、近年の医療用、工業用分離膜素材として注目されている。

【0003】しかし、ポリスルホン系ポリマーは疎水性の素材であるために、これを素材とした選択透過性分離膜は、親水性ポリマーを素材とした選択透過性分離膜に比べて水濡れ性がよくない。このため、医療用とした場合、血漿蛋白の吸着が起りやすく、気泡の抜けが悪いため膜に残った気泡が血中へ抜け出し、血小板を活性化することで血液凝固に至るという欠点が指摘されている。

【0004】そこで、ポリスルホン系ポリマーから成る選択透過性分離膜に親水性を付与して水濡れ性を向上させるための検討がなされ、そのひとつの方法として、ポリスルホン系ポリマーに親水性ポリマーを含有させた選択透過性分離膜とその製法が提案されている。しかし、親水性ポリマーの含有量が少ないと水濡れ性が悪くなり、血液凝固を引き起こし、反対に親水性ポリマーの含有量が多いと、製膜後の膜からの親水性ポリマーの溶出量が多くなるという問題点がある。

【0005】特開昭61-238306号、同63-97666号には、ポリスルホン系ポリマー、親水性ポリマー、該ポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒もしくは膨潤剤なる添加剤を加えた系を製膜原液として用いたポリスルホン系分離膜の製造方法が開示されているが、親水性ポリマーの溶出を低減させる方法の記載はない。

また、特開昭63-97205号、同63-97634号、特開平4-300636号には、上記方法で製造されたポリスルホン系分離膜を放射線処理および／または熱処理を施すことによって親水性ポリマーを不溶化し、親水性ポリマーの溶出を低減させる方法が開示されている。しかし、この架橋により親水性ポリマーが不溶化するためか、血液適合性が悪くなる。

【0006】特開平6-165926号では、ポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーを含有するポリスルホン系中空糸膜を水洗、熱水洗処理、該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液での処理を行ない、中空繊維膜を製造する方法が開示されている。しかし、この貧溶媒作用を有する溶剤での処理は90℃で行われており、抽出除去が十分ではない。

【0007】紡糸ドラフトに関しては、特公平5-54373号に疎水性ポリマー、親水性ポリマーおよびそれらの共通溶媒からなる低粘度の原液を紡糸して製造された、親水性ポリマーを1～10重量%含有し、かつ、3～10%の吸水能力を有する血液処理用の中空繊維の製法が開示されており、この中で、紡糸組成物の紡糸口金から出る速度および生成された繊維の引き取り速度が同じこと、すなわち、紡糸ドラフト率が1であることが好ましいとある。しかし、実際にドラフト率が1の場合、紡速をあげることが難しい。紡速を上げるために原液の吐出量を上げると、紡糸口金の圧損が大きくなること、紡糸原液の吐出線速度が増大し、紡糸原液の吐出むらが生じ易くなり、紡糸が不安定になること、および膜構造が乱れることなどの問題が起こる。また、特開平6-165926号には、極端にノズルドラフトを大きくしたり、小さくすると構造が不安定になるので、ノズルドラフトは通常2～5の範囲に設定される、とあるが、ドラフト率が2を越えると中空糸内表面が引き裂かれた構造となり、有用蛋白であるアルブミンがリークしやすくなるなどの問題点が指摘される。

【0008】近年、透析合併症の原因として、 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG)等の低分子蛋白が挙げられ、これらを血液から効率よく除去できる高性能な透析膜が望まれている。上記した従来の技術では、分画性に対する十分な検討がなされておらず、必ずしも満足いくものではない。すなわち、低分子蛋白の除去を良くしようと膜の透過性能を上げると、アルブミンなどの有用蛋白のリークが問題となるからである。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来技術の問題点を解消し、血液適合性を改良し、中空糸膜の内表面側へのポリビニルピロリドンの溶出が極めて少なく、しかも、膜の分離特性を改良したポリスルホン系血液浄化膜およびその製造方法を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題

を達成すべく鋭意検討した結果、ポリビニルピロリドン(以下、PVPという)を含有する中空糸状ポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、PVPの一部を水に不溶な状態とし、かつ、中空糸膜内表面のPVP濃度を適切にすることにより、内表面からのPVPの溶出が少なく、血液適合性に優れ、しかも、清浄な中空糸膜を提供できることを見出した。また、適切な溶剤でPVPを抽出することにより中空糸膜を洗浄し、内表面からのPVPの溶出がさらに少ない、清浄な中空糸膜を提供できることを見出した。さらに、適切な粘度を有する紡糸原液から、適切な紡糸ドラフト率で紡糸することにより、膜中で実質的に溶質分子をふるい分ける効果を持つ選択分離層の厚さを適切に制御できるとともに、中空糸膜内表面に引き裂き構造がなく、不要物質の除去、有用物質の回収を効率良く行うことのできる分画性のシャープなポリスルホン系血液浄化膜を提供できることを見出した。

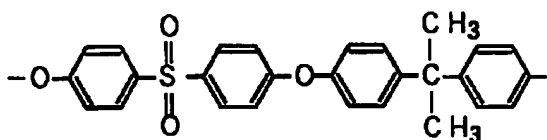
【0011】すなわち、本発明は、実質的に分離機能を有する選択分離層が中空糸膜内表面側に存在し、かつ、ポリビニルピロリドン含有するポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、ポリビニルピロリドンが1ないし10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5ないし50%が水に可溶性であり、かつ、内表面のポリビニルピロリドンの濃度が30%から45%の範囲にあることを特徴とするポリスルホン系血液浄化膜である。

【0012】本発明はまた、ポリスルホン系ポリマーを15～20重量%含有し、かつ、ポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25～0.5であるポリマー溶液を用いて中空糸膜を紡糸した後、物理化学的な方法により該中空糸膜中のポリビニルピロリドンの一部を不溶化させることを特徴とするポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法である。

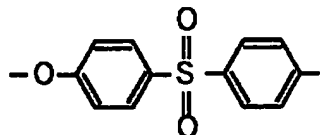
【0013】本発明はさらに、紡糸後の中空糸膜を、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶剤であってポリビニルピロリドンを溶解する溶剤またはアルコール系溶剤でポリビニルピロリドンを抽出して洗浄することを特徴とするポリスルホン系血液浄化膜の製造方法、および、ポリスルホン系ポリマーおよびポリビニルピロリドンをこれらの共通溶剤に溶解した粘度が1500～6000mPa・秒の紡糸原液を、ドラフト率1.1～1.9、吐出線速度90m/min以下で紡糸することを特徴とするポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法である。以下に本発明を詳細に説明する。

【0014】本発明で言うポリスルホン系ポリマーとは、スルホン結合を有する高分子結合物の総称であり特に限定されるものでないが、例を挙げると

【化1】



【化2】



に示される繰り返し単位をもつポリスルホン系ポリマー樹脂が広く市販されており、入手も容易なため好ましく用いられる。前者の構造を持つポリスルホン樹脂は、アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社より「ユーデル」の商標名で、また、ピー・エー・エス・エフ社より「ウルトラゾーン」の商標名で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在する。

【0015】また、本発明のPVPは、N-ビニルピロリドンを経由して重合させた水溶性の高分子化合物であり、アイ・エス・ピー社より「プラスドン」の商標名で、また、ピー・エー・エス・エフ社より「コリドン」の商標名で市販されており、それぞれいくつかの分子量のポリビニルピロリドンがある。中空糸膜中のPVP含有量が低いと、血液に接触する中空糸膜内表面のPVP濃度が上がらず膜の親水性が悪くなるため、血液と接触した際、血液凝固が起こり易くなる。また、後述するように、中空糸膜中のPVP含有量を大きくするには、紡糸に使用するポリマー溶液中のPVP濃度を高くすればよいが、ポリマー溶液の粘度も上がり紡糸が不能となる。このため、本発明では中空糸膜中にPVPは1～10重量%の範囲で中空糸膜に含有される。好ましくは2.5～8重量%の範囲である。

【0016】中空糸膜中のPVP含有量は、窒素およびイオウの元素分析値により容易に算出できる。また、中空糸膜を熱分解ガスクロマトグラフィーで分析し、PVP由来のピークを解析することによっても容易に求めることができる。PVPは水に溶けやすいポリマーであり、中空糸膜から水や血液に容易に溶出する。含有されるPVPをすべて不溶化すると、中空糸膜からの溶出は完全になくなるが、膜表面の親水化効果も弱くなる。このため本発明では、PVPの一部を架橋により不溶化させ、水に可溶性のPVPは、中空糸膜に含有される全量の5ないし50%である。この範囲にあると中空糸膜からの溶出も抑えられ、膜表面の親水化効果も維持される。

【0017】水に可溶性のPVP量は、架橋によって不溶化していない膜中のPVP量であって、次のようにして求められる。すなわち、中空糸膜をN-メチル-2-ピロリドンで完全に溶解させる。次いで、このポリマー

溶液に水を添加してポリスルホン系ポリマーを沈殿させる。静置後、得られる上清液中のPVP量を液体クロマトグラフィーで定量する。中空糸膜の血液適合性に重要な因子は、膜表面の親水性であり、PVPを含有するポリスルホン系中空糸膜では、膜内表面のPVP濃度が重要である。表面PVP濃度が低すぎると膜表面が疎水性を示し、血漿蛋白が吸着しやすく、血液の凝固も起こりやすい。すなわち、血液適合性が不良となる。逆に表面PVP濃度が高すぎると、PVPの血液等への溶出量が増加し、本発明の目的や用途にとって好ましくない結果を与える。したがって、本発明での膜内表面PVPの濃度は、30%～45%の範囲であり、好ましくは33%～40%である。

【0018】中空糸膜内表面のPVP濃度は、X線光電子分光(ESCA)によって決定される。すなわち、中空糸膜内表面のESCAの測定は、試料を両面テープ上に並べた後、カッターで繊維軸方向に切開し、中空糸膜の内側が表になるように押し広げたものを並べて試料とし、通常の方法で測定する。すなわち、C1s、O1s、N1s、S2pスペクトルの面積強度より、装置付属の相対感度係数を用いて窒素の表面濃度(A)とイオウの表面濃度(B)を求め、

$$\text{表面PVP濃度} = A \times 100 / (A \times 111 + B \times 442)$$

より表面PVP濃度を算出する。

【0019】本発明では、中空糸膜からのPVPの溶出は、中空糸膜内面を40%エタノール水溶液で循環抽出したときの溶出量で評価される。具体的には、中空糸膜をモジュールに組み込み、血液側に40%エタノール水溶液を37℃で4時間循環して、抽出されるPVP量を測定することにより評価される。抽出媒体として、37℃の血液が適切であるが、溶出する親水性高分子が微量すぎ、また、妨害物質が多いため、抽出されるPVPの定量が難しい。また、抽出媒体としては、水も抽出力が弱く、抽出されるPVPの定量が難しい。40%エタノール水溶液が、抽出媒体として適切である。

【0020】本発明では、上述のようにPVPの一部を架橋により不溶化させ、中空糸膜からの溶出が抑制される。さらに、本発明では、中空糸膜からのPVPの溶出が抑制され、中空糸膜内側を40%アルコール水溶液で循環抽出した時のポリビニルピロリドンの溶出量が、膜面積1m<sup>2</sup>当たり0.5mg以下であることがより好ましい。このような中空糸膜は、以下のようにして得ることができる。

【0021】本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜は、後述する乾湿式紡糸法により製膜される。紡糸直後の膜には、(a)ポリスルホン系ポリマー粒子間に存在し水洗や熱水洗の処理で容易に除去されるPVP、

(b)ポリスルホン系ポリマー粒子に強く食い込んでいて水洗や熱水洗の処理では除去し難いが溶出可能なPVP

P、および(c)ポリスルホン系ポリマー粒子に食い込んで抽出除去されないPVPが存在していると推定される。従来の技術では、(a)タイプのPVPを洗浄除去できたとしても、(b)タイプのPVPの除去が十分でなく、このために使用中での膜からの不溶化していないPVPが徐々に溶出してくると考えられる。本発明では、膜からのPVPの溶出を減少させるため、(b)タイプのPVPをできるだけ洗浄除去する方法を提案する。

【0022】本発明の洗浄除去の第1の方法は、製膜したポリスルホン系中空糸膜をポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶媒で洗浄する方法である。当然のこととして、この混合溶剤は、ポリスルホン系ポリマーを溶解させない範囲に、その混合比が設定されたものであり、かつ、不溶化していないPVPを溶解させるものである。このような混合溶媒では、ポリスルホン系ポリマー粒子に膨潤作用を引き起こし、膜表層のポリスルホン系ポリマーを軟化させ、PVPの流動拡散性を向上すること等により、ポリスルホン系ポリマー粒子および緻密層内部からPVPを引き抜くことで膜内を清浄化でき、その結果、溶出を高度に低減できるものと考えられる。

【0023】第1の方法で用いられるポリスルホン系ポリマーの良溶媒としては、ジメチルアセトアミド(以下、DMACという)、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド(以下、DMSOという)、ジメチルホルムアミド等が例示でき、単独または混合して用いられる。中でもDMAC、および/またはDMSOが好ましく用いられる。また、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒としては、水、イソプロピルアルコール、エタノール、プロピルプロピレングリコール、テトラエチレングリコール等が例示できるが、中でも水が好ましく用いられる。このポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合比は、溶媒の種類あるいは処理温度により条件が異なってくるため一概には決められないが、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒を30~95重量%として使用するのが好ましい。例えば、30~60重量%のDMAC水溶液、30~60重量%のN-メチルピロリドン水溶液、50~95重量%のDMSO水溶液などが用いられる。また、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒やポリスルホン系ポリマーの貧溶媒は単独で使用する必要はなく、2種あるいはそれ以上の良溶媒や貧溶媒のそれぞれ混合物の混合溶液でもかまわない。処理温度は、任意の温度でかまわないが、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒の水溶液を用いる場合には、水の沸点以下が操作上望まれ、10~98℃が好ましい範囲であり、30~98℃がさらに好ましく、50~95℃が望ましい。

【0024】本発明の洗浄除去の第2の方法は、製膜したポリスルホン系中空糸膜を高温のアルコール系溶剤で洗浄する方法である。膜を構成するポリスルホン系ポリ

マー粒子が膨潤し、弱く組み込まれたPVPが遊離しやすくなるとともに、PVPの拡散速度が大きくなる。このために、水洗や熱水洗の処理では除去し難いPVPが洗浄除去されると推定される。したがって、処理温度が低いと洗浄除去が不十分となり、高い方が望まれるが、高すぎると膜構造の変化が起こって膜性能が変動する。このため、本発明では130~160℃での洗浄処理が望まれる。好ましくは135~155℃であり、さらに好ましくは140~150℃である。

【0025】本発明で使用できるアルコール系溶剤は、PVPの良溶媒であって、ポリスルホン系ポリマーに対して膨潤作用を有するものすべてがあげられるが、操作および装置の簡便性から、130℃以上の沸点あるいは分解点を有するアルコール系溶剤が好ましい。中でもグリセリンが好ましく用いられる。アルコール系溶剤の水分率は、少ない方が好ましく、5%以下が推奨でき、1%以下が好ましく、0.5%以下がさらに好ましい。第1の方法と第2の方法ともに、製膜したポリスルホン系中空糸膜として、あらかじめ水洗または熱水洗の工程を通して、除去されやすいPVPと紡糸原液の溶媒を除去したものをを用いる必要はない。紡糸原液の溶媒が残留していても、膜が膨張した状態にある方が、PVPの洗浄除去には効果的であることも推測される。

【0026】また、第1の方法と第2の方法ともに、処理方法として下記の方法が例示できる。(1)洗浄液を浸漬させた状態で該膜を任意の温度に加熱させる。

(2)設定温度に調整した洗浄液に膜を浸漬させる。

(3)設定温度に調整した洗浄液を膜にシャワーする。

(4)設定温度に調整した洗浄液中に膜を走行させる。

いずれの方法でも可能であり、要は製膜したポリスルホン系中空糸膜が設定温度に調整された洗浄液に十分接触すればよい。処理時間は、処理方法によって異なり、バッチ操作となる(1)~(3)の方法では、10分以上が好ましく、30分以上がさらに好ましい。また、連続操作となる(4)においては、滞留時間が15秒以上であることが必要で、20秒以上がさらに好ましい。当然のこととして、処理後に用いられた溶剤を水洗および/または熱水洗等によって洗浄除去することが好ましい。

【0027】本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の内表面を走査型電子顕微鏡で観察すると、繊維状のポリスルホン系ポリマー(フィブリル)が中空糸繊維軸方向に並んで集合している構造を形成しており、フィブリル間に所々間隙がある。後述するように、製膜の条件によって、このフィブリル間が引き裂かれてその間隙が大きくなる。このような内表面を有する中空糸膜では、表面の平滑性が失われて血液適合性が悪くなるとともに、溶質分子の除去性にも悪く影響を与える。このため、本発明の中空糸膜では、中空糸膜内表面に0.8μm以上の引き裂かれた間隙を有さないことが望まれる。

【0028】溶質分子のふるい分けは、溶質分子の大き

さと膜の孔の大きさによって決められる。すなわち、膜の孔径よりも小さい溶質分子は、膜を透過できるが、膜の孔径よりも大きな溶質分子は透過できない。この原理によって、溶質分子のふるい分けが起きるわけであるが、膜構造が不均一な膜の場合、膜断面方向で孔径が小さくなったところ、すなわち、本発明でいう選択分離層でふるい分けが起こる。一般に、ポリマー部分の緻密な構造のところで膜孔径は小さく、したがって、本発明でいう選択分離層は、膜断面の透過型電子顕微鏡像から判読できる。すなわち、膜断面の透過型電子顕微鏡の像を一定の幅で区切り、画像解析を行い、ポリマー部分が占める割合（組織率）を求める。この操作を中空糸膜内側から中空糸膜外側に向けて行くと、中空糸膜断面方向での組織率の分布が判明する。後述するように、膜内には孔径分布があるが、それを考慮し、本発明では、選択分離層を画像解析の幅を $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$ として画像解析したとき、組織率の最も高かった値から、30%以内の範囲にある部分と定義し、その厚みを測定した。

【0029】膜の分画特性は多層構造モデルで説明される。すなわち、膜面に対して平行に（したがって、膜断面に対して垂直に）膜をスライスした多数の層が積層した構造を想定する。溶質分子は、この層毎にふるい分けられ、膜全体では多段階透過が行われていると考える。層毎に平均孔径は異なっているが、一つの層を取り上げると、その層内の孔径には分布があるため、平均孔径が最小の層だけが溶質のふるい分ける効果があるのではなく、平均孔径が若干大きくなった層も、通り抜けてきた大きな溶質分子を捕捉することができる。言い換えると、平均孔径が小さな層で孔径の大きなところをすり抜けてきた溶質分子が、平均孔径がやや大きくなったが溶質分子よりもサイズの小さな孔で十分に捕捉される。したがって、選択分離層としては、平均孔径が最小な層から若干大きくなった層までが有効である。

【0030】分画特性のシャープさには、選択分離層の厚みが重要である。選択分離層が薄い場合は、平均孔径を少し上げて除去物質の透過性を良くしようとすると、有用な血漿蛋白であるアルブミンが透過しやすくなる。選択分離層内には孔径の分布があり、平均孔径をあげると、それに応じてアルブミンが透過できる孔も多くなるためと推測される。選択分離層が薄い場合は、一旦孔径の大きな部分からリークしたアルブミンを捕捉する別な選択分離層がないため、そのまま膜を透過することになる。また、紡糸条件の僅かな変動等の影響で選択分離層に構造欠陥が生じた場合にも、特に高分子量物質のリークが顕著になる。一方、選択分離層が厚い場合は、膜構造を比較的ルーズにしても、その厚さが厚ければアルブミンのリークは少なく、すなわち、分子量分画特性がシャープになる。これは、膜の選択分離層が厚いために、一つの層でアルブミンが透過しても、選択分離層のどこかの層で捕捉され、結果的に膜を透過する確率が低くな

るためである。しかし、選択分離層が厚すぎると透過抵抗が大きくなりすぎるため、本発明では、 $2 \mu\text{m} \sim 15 \mu\text{m}$ であることが必要であり、さらに好ましくは $3 \mu\text{m} \sim 12 \mu\text{m}$ であり、 $5 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ がより望ましい。

【0031】選択分離層の位置は、中空糸膜内側にあっても、断面中心部にあっても、あるいは中空糸膜内側と中空糸膜外側の両方にあっても、ふるい分け効果にはいずれでもよいが、一般に、中空糸膜内側に血液が流されるので、膜内孔の詰まりの原因となる血液中の蛋白の膜への浸入を防止するため、本発明では、選択分離層が中空糸膜内側にあることが好ましい。

【0032】本発明におけるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製膜に際しては、従来より一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術を利用できる。すなわち、まずポリスルホン系ポリマーとPVPを両方に共通溶媒に溶解し、均一な紡糸原液を調整する。このようなポリスルホン系ポリマーおよびPVPを共に溶解する共通溶媒としては、例えば、DMAC、DMSO、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジオキサン等の多種の溶媒あるいは上記2種以上の混合液からなる溶媒が挙げられる。また、孔径制御のため、紡糸原液には水などの添加物を加えてもよい。

【0033】紡糸原液粘度が低すぎる場合、膜内部に大きなマクロポイドが顕著に現れるようになるが、血液浄化用の中空糸膜の場合、こうしたマクロポイドが多数存在すると血液透析中に血液凝固が起こりやすくなり、血液透析に用いる中空糸膜においては、マクロポイドがないことが好ましい。ここで言うマクロポイドとは、膜内でポリマーが存在しない空間のうち、その最大径が $5 \mu\text{m}$ 以上のものを言う。一方、原液粘度が高くなりすぎると紡糸口金前の圧力が上がりすぎ、安定な紡糸ができなくなってくる。したがって、本発明では、紡糸原液粘度は $1500 \sim 6000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ が必要であり、 $2000 \sim 4000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲が好ましい。本発明で言う粘度とは、製膜条件下の紡糸口金温度と同温度で紡糸原液を回転式の粘度計で測定したものである。

【0034】紡糸原液の粘度は、PVPの分子量、紡糸原液中のポリスルホン系ポリマーおよびPVPの濃度、紡糸原液の温度等に依存し、どの要因も膜構造の形成に重大な影響を及ぼす。本発明では、用いる原料を適切に選択し、濃度および温度の条件を設定することにより、上記の範囲に原液粘度を調整する。ポリスルホン系ポリマー系樹脂の添加量は、少なすぎると膜の形成が困難となり膜強度が弱くなりすぎてしまったり、多すぎると紡糸性が悪く孔径が小さくなりすぎる等の現象が生じてくるため、15～20重量%であることが好ましく、16～19重量%であることがさらに好ましい。しかし、この範囲であることが絶対ではなく、目的とする中空糸膜の性状によってはこの範囲より小さくすることも大きくすることもでき、他の紡糸条件を変化させることによ

ても膜性状は変化するので、最適な組み合わせを適宜選択すればよい。

【0035】PVPを紡糸原液へ添加する目的は、中空糸膜内にPVPを残存させて膜に親水性を付与することである。したがって、用いるPVPの分子量は重要である。すなわち、PVPの分子量が小さすぎると紡糸原液の凝固時、および得られた中空糸膜の洗浄時に、該PVPは容易に膜から溶出してしまうため、中空糸膜に親水

性を付与するのに必要なPVPを中空糸膜中に残存させるには、より多量のPVPを紡糸原液へ添加することが必要となる。このため、PVPの中空糸膜への残存率を高めるには分子量が大きい方が好ましく、次式によって定義されるK-値が88~95、好ましくは89~94がよい。

【0036】

【式1】

$$K\text{値} = \frac{\sqrt{300C \log Z + (C + 15C \log Z)^2 + 15C \log Z - C}}{0.15C + 0.003C^2}$$

ここで、Zは濃度Cの溶液の相対粘度率、およびCは(重量/容量)%の濃度である。

【0037】紡糸原液中のポリスルホン系ポリマーとPVPの相対量は、得られる中空糸膜の内表面PVP濃度を決定するうえで極めて重要である。なぜなら、中空糸膜の内表面では中空内液と紡糸原液の接触により、急激な凝固がおこるため、その凝固面に存在するポリスルホン系ポリマーとPVPの絶対量の比が、内表面にそのまま固定されるからである。紡糸原液中のポリスルホン系ポリマーに対するPVPの重量比率が少なすぎる場合、表面PVP濃度が上がらない。また、ポリスルホン系ポリマーに対してPVPの重量比率が多すぎる場合、膜の強度が弱くなり、また、膜からのPVPの溶出量が無視できなくなる。そこで、必要以上の強度を保ったまま、中空糸内表面のPVP濃度を30%~45%にしようとした場合、紡糸原液中のポリスルホン系ポリマーに対するPVPの重量比率が、0.25ないし0.5、好ましくは0.3ないし0.48、さらに望ましくは0.35ないし0.45であることが必要である。

【0038】中空内液は水、または水を主体とした凝固液が使用でき、目的とする中空糸膜の膜性能に応じて、その組成等は決めていけばよく、一概には決められないが、一般的には、紡糸原液に使った溶剤と水との混合溶液が好適に使用される。例えば、0~60重量%のDMAC水溶液などが用いられるが、特に0~40重量%であることが好ましい。中空糸膜を製膜するに際してはチューブインオリフィス型の二重紡口を用い、該紡口から前記紡糸原液と該紡糸原液を凝固させるための中空内液とを同時に空中に押し出し、20~80cmの空走部を走行させた後、紡口下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ浸漬、凝固させた後巻き取る。

【0039】本発明でいう紡糸ドラフト率とは、チューブインオリフィス型の二重紡口の環状スリット口金から、紡糸原液が吐出される時の吐出線速度と、中空糸膜の巻き取り速度の比であり、巻き取り速度を紡糸原液の吐出線速度で割った値である。低い紡糸ドラフト率の場合、紡糸口金のスリット幅をその分狭くする必要がある。血液浄化用の中空糸膜の場合、通常用いられる膜厚の範囲は20~60μmである。このため、紡糸ドラフ

ト率が低い場合、紡速を上げると原液の吐出線速度が増大し、紡糸口金での圧損が大きくなるため紡糸が不安定になりやすい。また、原液の吐出ムラが生じるため、膜構造が乱れ、透水性能、溶質透過性能のパラツキも大きくなる。さらに、スリット幅が狭いため、紡糸口金の芯合わせが困難になること、紡糸口金の作成自体が困難になり高コストになることなどの問題が指摘される。逆に、紡糸ドラフト率が高すぎると、すなわち、紡糸口金からの原液の吐出線速度に対して巻き取り速度が速すぎる場合、紡糸口金直下では、中空糸内表面が凝固しながら、強く引っ張られることにより、膜内表面の緻密層が引き裂かれたような形状となり、特別大きな孔径を有する孔が生成しやすくなるため、有用蛋白であるアルブミンのリーク問題が生じる。この問題は、紡糸原液の組成を変える、紡糸原液の温度を高くするなどの方法で原液粘度を低く抑えることで、ある程度は改善可能であるが十分でない。したがって、本発明では、紡糸ドラフト率は1.1~1.9が必要であり、1.1~1.5の範囲であることが好ましい。

【0040】ここで言う原液の吐出線速度とは、紡糸時に紡糸口金から紡糸原液が吐出される時の線速度で、単位時間当たりの紡糸原液の吐出流量を紡糸口金の原液吐出断面積で割った値である。原液の吐出線速度が大きくなると、原液の吐出ムラが大きくなり、膜の構造ムラにより大きな孔径を有する孔が形成して、アルブミンのリークが生じてしまう。本発明では、原液の吐出線速度は90m/min以下であることが必要であり、70m/min以下であることが好ましく、さらには、60m/min以下であることがより好ましい。

【0041】選択分離層を制御するには、次に示すような製膜工程が重要である。まず、中空内液の種類および濃度が重要であり、中空内液中の溶剤濃度を高くすると、凝固力が弱くなるために緩やかに凝固が進む結果、緻密な凝集構造をとることができず、選択分離層は疎な構造になる。次に、紡糸原液の粘度が重要で、粘度が高いと凝固時にポリスルホン系ポリマーの移動が抑えられ、同条件下で粘度が低い場合に比べて選択分離層は厚くなる。紡糸原液の粘度は、親水性高分子の分子量、紡糸原液中のポリスルホン系ポリマーおよび親水性高分子



の濃度、紡糸原液の温度等に依存し、どの要因も選択分離層の形成に重大な影響を及ぼす。また、紡糸ドラフトも重要な要因で、厚い選択分離層を持たせるためには、紡糸ドラフト率を上げた方がよい。選択分離層の形成に影響を及ぼす因子は、この他にも、紡糸口金から凝固浴までの空走部の距離、紡糸口金サイズ、凝固浴の温度と組成、紡速、紡糸原液に使用する溶剤などがあるが、溶質の透過性能との兼ね合い、目的等を考慮して設定する必要がある。

【0042】上記のようにして、紡糸され、巻き取られた中空糸膜は公知の方法で後処理される。すなわち、熱水等による洗浄で溶剤および過剰なPVPが除去され、必要に応じてグリセリンを付与した後、乾熱乾燥される。また、中空糸膜を巻き取った後に後処理するのでなく、熱水等による洗浄や乾熱乾燥した後に巻き取る方法も本発明の範囲内であり、本発明で重要なことは、紡糸原液粘度を1500~6000mPa・秒に調整し、紡糸口金からの吐出線速度が90m/min以下の条件で、紡糸ドラフト率を1.1~1.9以下にすることである。

【0043】

【発明の実施の態様】以下に実施例および比較例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は、これにより何ら限定されるものではない。本発明での透水量および篩い係数は、以下のように測定したものである。すなわち、乾燥させたポリスルホン系選択透過中空糸膜100本からなるミニモジュール（有効長25cm）を組立成型し、200mmHgの圧力条件のもとフロー法にて透水量をml/Hr/m<sup>2</sup>/mmHgの単位で測定した。続いてさらに、牛血漿を用いて $\beta_2$ -MG、アルブミンの篩い係数を測定した。糸強度はORIENTEC社TENSILON;RTC-1210を用い、中空糸膜を破断するまで引っ張り、その時にかかった最大荷重を強度とした。

【0044】

【実施例1】ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）17重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・イー・エス・エフ社製、K-92）7重量部、DMAC76重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は65℃で3400mPa・sであった。この紡糸原液を65℃に保ったまま、15%DMACの中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出し、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/minの速度で巻き取った。乾燥時の中空糸膜厚を45μmに合わせるように紡糸原液の吐出量を調整したので、原液の吐出線速は49.3m/minとなり、ドラフト率は1.42であった。得られた中空糸膜束をつり下げ、85℃に加温した40重量%のDMAC水溶液を80分シャワーした。その後、90℃で熱水洗浄し、20%グリセリン水溶液に

浸漬してグリセリンを付着させた。次いで、75℃にて11時間熱風乾燥させた。続いて、中空糸膜を二亜硫酸ナトリウム600ppmと炭酸ナトリウム300ppmを溶解させた水溶液に浸漬させ、25kGyのγ線を照射し、ポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた中空糸膜を四酸化オスミウム水溶液で染色し、脱水後、エポキシ樹脂で包埋し、硬化後、超ミクロトームを用いて約60nmの超薄切片を作成し、TEM（JEM2000FX）観察を行った。得られたTEM像を用いて、0.7μm間隔で中空糸膜内表面側から外表面側に向けて画像解析装置（IP-1000：旭化成社製）により組織率の測定を行った。測定結果および膜の評価結果を表1に示す。また、この膜の内表面の様子を図1に示す。引き裂かれた構造はなく、平滑な表面になっている。

【0045】

【実施例2】中空糸膜の抽出洗浄を80℃、40%DMAC水溶液での80分のシャワーの代わりに130℃のグリセリンを3時間シャワーした以外は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【実施例3】80℃、40%DMAC水溶液での80分のシャワーによる抽出洗浄を行わない以外は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【0046】

【実施例4】ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）17重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・イー・エス・エフ社製、K-89）7重量部、DMAC76重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は80℃で1650mPa・sであった。この紡糸原液を80℃に保ったまま、15%DMACの中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出し、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/minで巻き取った。その後は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【0047】

【実施例5】ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）16重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・イー・エス・エフ社製、K-89）7.8重量部、DMAC76.2重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は70℃で2500mPa・sであった。この紡糸原液を70℃に保ったまま、15%DMACの中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出し、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/minで巻き取った。その後は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【0048】

【実施例6】ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマン

ス・プロダクツ社製、P-1700) 17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-92) 5.5重量部、DMAC 78.5重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は50℃で2400mPa・sであった。この紡糸原液を50℃に保ったまま、15%DMACの中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出し、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/minで巻き取った。その後は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【0049】

【実施例7】ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700) 17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-89) 6.3重量部、DMAC 76.7重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は55℃で2820mPa・sであった。この紡糸原液を55℃に保ったまま、15%DMACの中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出し、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/minで巻き取った。その後は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【0050】

【比較例1】γ線を照射しない以外は、実施例6と同様にしてポリスルホン系血液透析膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【比較例2】中空糸膜を二亜硫酸ナトリウム600ppmと炭酸ナトリウム300ppmを溶解させた水溶液に浸漬させる代わりに水中に浸漬し、50kGyのγ線を照射した以外は、実施例6と同様にしてポリスルホン系血液透析膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【0051】

【比較例3】紡糸原液を15%の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出する代わりに、スリット幅125μmの環状口金から吐出させた以外は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、この時ドラフト率は3.2であった。この膜の内表面は、ドラフトの影響で大きく引き裂かれた構造になっており、その様子を図2に示す。

【比較例4】紡糸原液を15%DMACの中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出する代わりに、スリット幅50μmの環状口金から吐出させた以外は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、この時ドラフト率は1.0であった。この膜の内表面はドラフトが低いと、引き裂かれたような構造はないが、原液の吐出ムラと思われる影響で、構造ムラが見られる。その様子を図3に示す。

【0052】

【比較例5】ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700) 17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-92) 3.5重量部、DMAC 79.5重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は50℃で1250mPa・sであった。この紡糸原液を50℃に保ったまま、15%DMACの中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出し、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/minで巻き取った。その後は、実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

【0053】

【表1】

表1

	バルクPVP (%)	ESCA:PVP (%)	吐出PVP (mg/m <sup>2</sup> )	Alb SC (%)	β2-Mg (%)	透水 (*)	残血	緻密層 (μm)	引き裂き	強度 (g/hf)	可溶性PVP (mg/g-HF)
実施例1	7.0	38	0.25	0.003	0.64	210	○	10.5	無し	17.1	8.0
実施例2	7.1	38	0.28	0.003	0.64	205	○	10.8	"	17.2	8.3
実施例3	8.9	39	1.01	0.002	0.55	175	○	11.2	"	17.1	11.9
実施例4	5.0	35	0.27	0.004	0.68	287	○	4.8	"	19.2	6.9
実施例5	8.1	44	0.25	0.004	0.81	165	○	8.2	"	16.3	9.8
実施例6	4.5	30	0.41	0.005	0.70	514	○	9.2	"	19.8	7.8
実施例7	5.5	33	0.30	0.002	0.68	222	○	7.5	"	19.0	7.8
比較例1	4.8	31	2.20	0.003	0.63	229	○	9.5	"	19.8	43.0
比較例2	4.8	31	0.10	0.003	0.67	209	×	9.5	"	19.8	0.2
比較例3	4.6	32	0.25	0.010	0.69	255	×	9.3	有り	19.8	8.0
比較例4	7.3	38	0.28	0.009	0.68	245	○	9.2	ムラ	17.0	8.1
比較例5	3.2	24	0.95	0.011	0.85	702	×	6.8	"	21.2	2.0

(\*)ml/Hr/m<sup>2</sup>/mmHg

【0054】実施例1～7および比較例1～5の中空糸膜について、残血評価を実施した。すなわち、16cm長の中空糸膜120本をモジュールに組み、生理食塩水20mlで洗浄した。その後、犬頸動脈からペリスタボ

ンプを介して取り出した血液を2ml/分の流量で、中空糸内側に10分流通した。生理食塩水5mlで血液を押し出した後、モジュールを解体し、残血の度合いを評価した。その結果、比較例2、3、5、の中空糸では、残

血が認められたが、その他の比較例および実施例の中空糸膜では、残血はほとんどないか少量にとどまっていた。

【0055】

【発明の効果】以上述べたように、本発明のポリスルホン系血液浄化膜は、血液適合性を改良し、血液側へのポリビニルピロリドンの溶出量が極めて少なく、さらに、分子量分画性の優れた中空糸膜である。この発明により、これからの透析治療において非常に有意義な人工腎臓を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により観察した像である（上段：10000倍、下

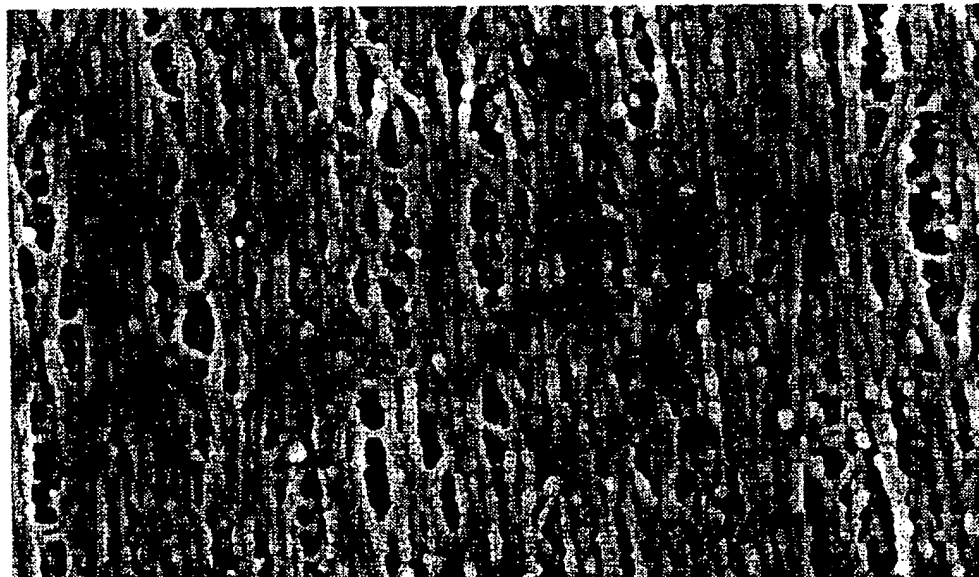
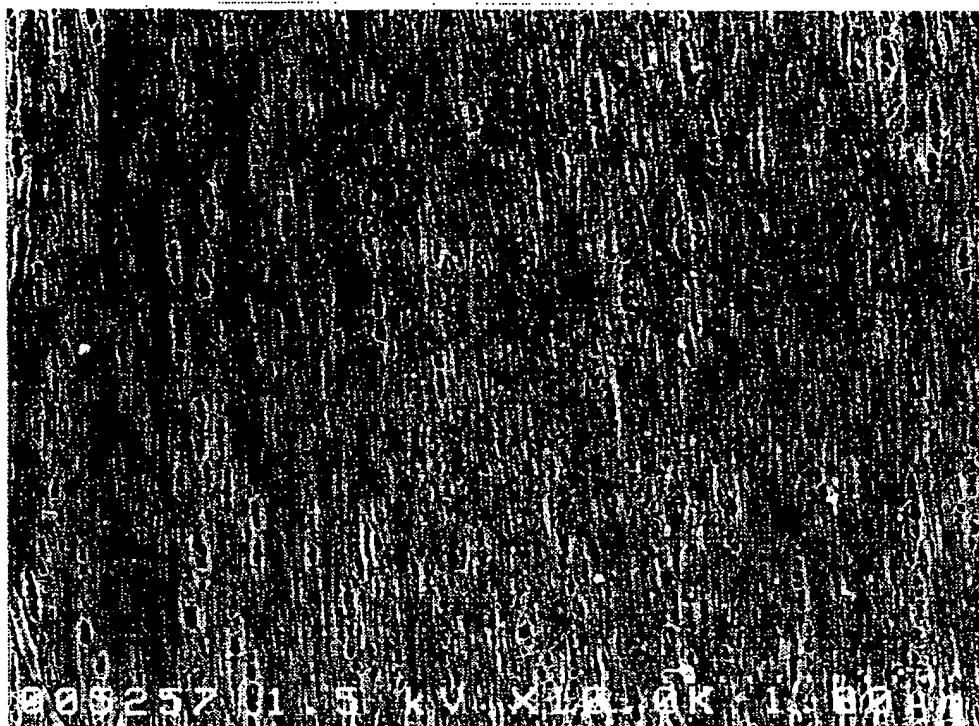
段：30000倍）。内表面は平滑で、フィブリルが中空糸繊維軸方向に並んで集合しているのが観察される。

【図2】比較例3の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により観察した像である（上段：10000倍、下段：30000倍）。内表面に2 $\mu$ m程度の引き裂かれたような間隙がある。

【図3】比較例4の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により、1000倍の倍率で観察した像である。原液の吐出ムラと思われる影響で構造ムラが見られる。フィブリル間が粗くなっている部分をa、密となっている部分をbとして、それぞれ15000倍に拡大した像を中段、下段に示す。

【図1】

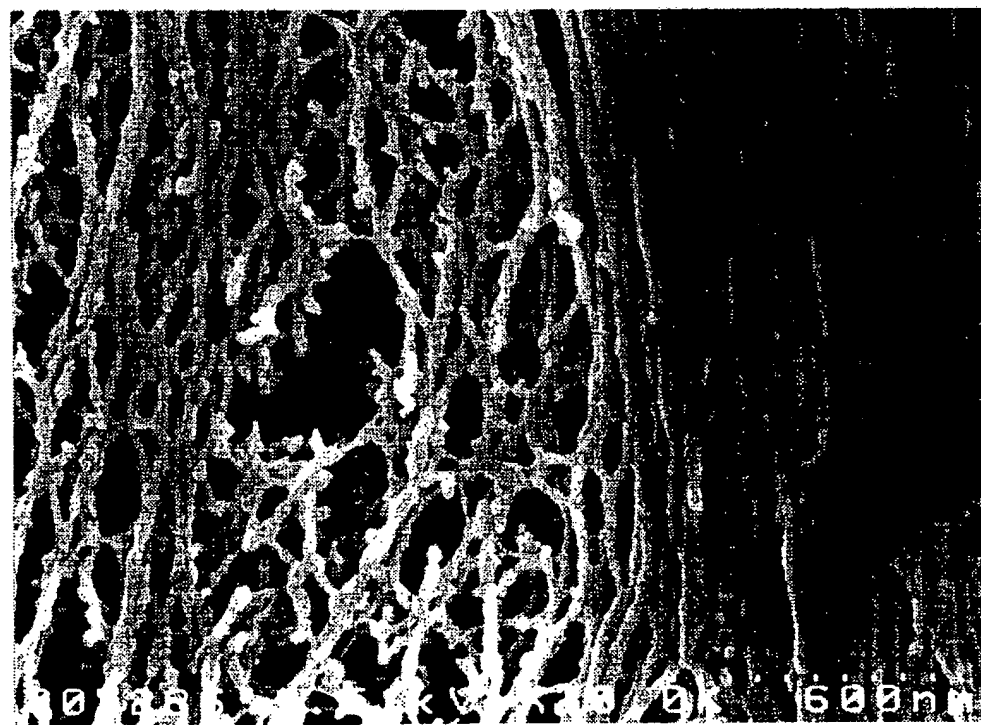
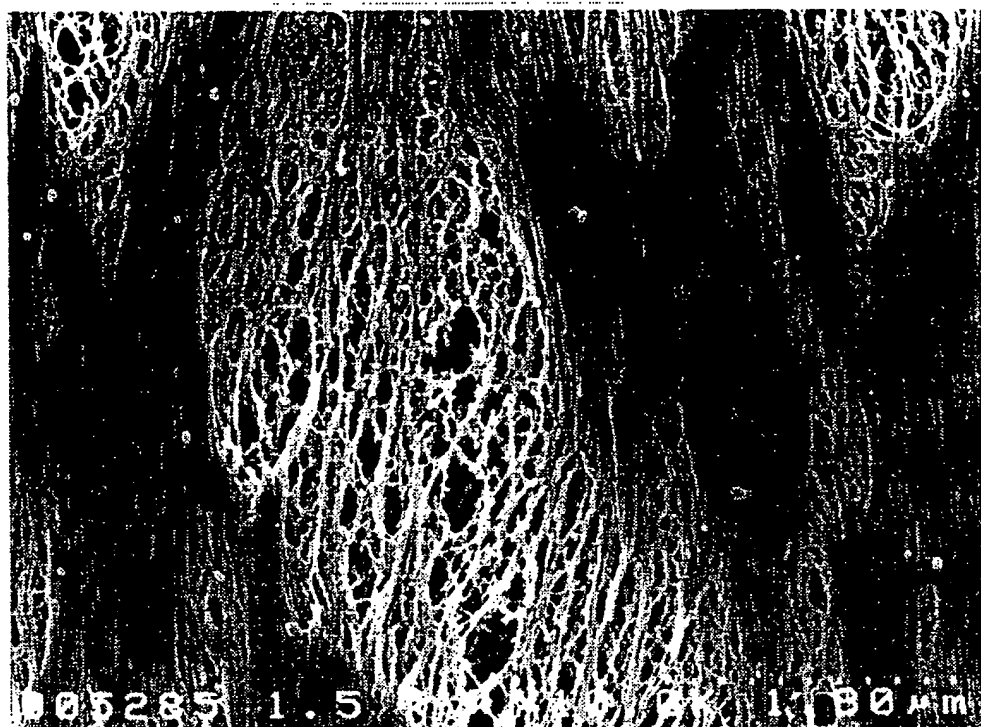
図面代用写真



BEST AVAILABLE COPY

【図2】

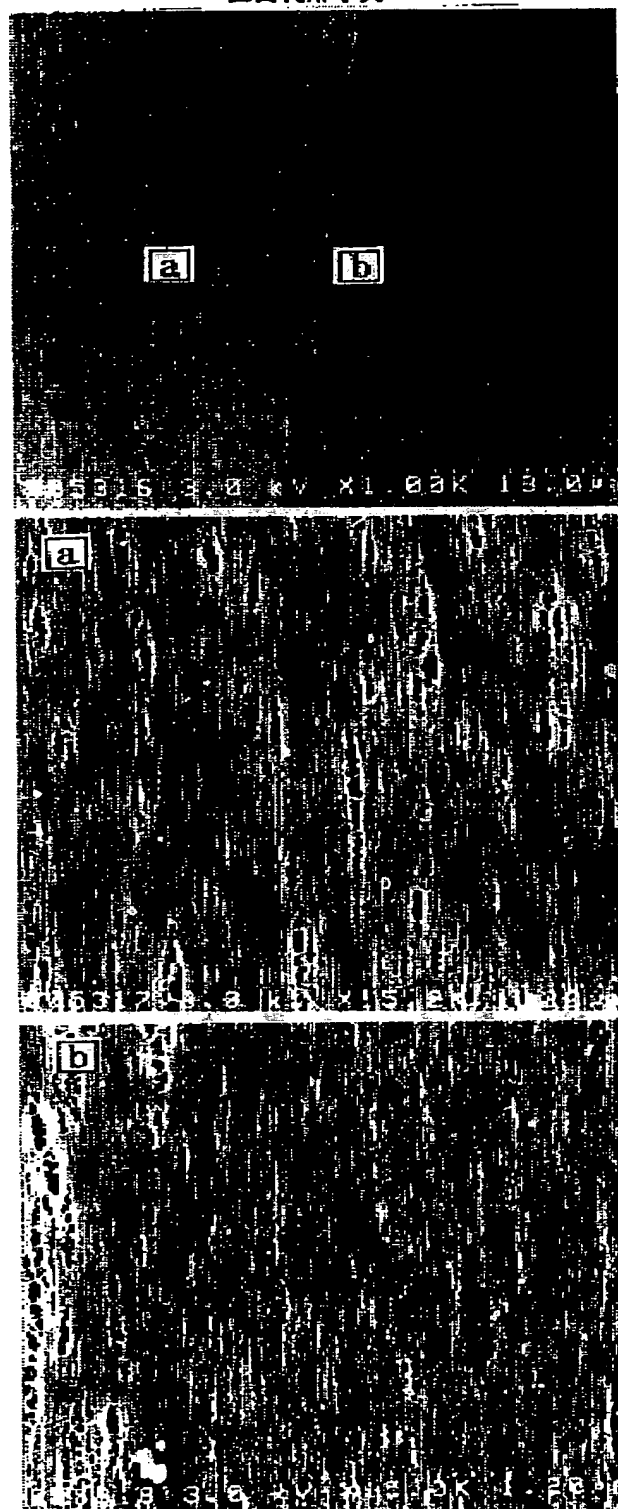
図面代用写真



BEST AVAILABLE COPY

【図3】

写真用代面図



BEST AVAILABLE COPY